

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.027

❖ 临床研究 ❖

# 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍对2型糖尿病患者的临床疗效

梁斌, 李兰, 魏东

(成都市第二人民医院内分泌代谢科, 四川 成都 610000)

**【摘要】目的:** 比较聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍与多种口服药或联合胰岛素的降糖方案对2型糖尿病的临床疗效。**方法:** 将124例2型糖尿病患者随机分为实验组(聚乙二醇洛塞那肽-0.2mg联合二甲双胍)和对照组(多种口服降糖药或口服药联合胰岛素), 每组各62例。分别于入组时、治疗后4周、12周及36周随访患者血糖指标、体重指数(BMI)、腰围、血脂及不良反应情况。**结果:** 治疗4周后, 实验组的餐后2h血糖(2h PPG)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗12周及36周后, 实验组的糖化血红蛋白(HbA1C)、空腹血糖(FPG)、2h PPG、BMI、腰围、TG、TC和LDL-C低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:** 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍可安全有效降低2型糖尿病患者的血糖, 减轻体重, 改善血脂谱。

**【关键词】** 2型糖尿病; 聚乙二醇洛塞那肽; 二甲双胍; 临床疗效

**【中图分类号】** R587.1; R969.4 **【文献标志码】** A

## Clinical efficacy of polyethylene glycol losenatide combined with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus

LIANG Bin, LI Lan, WEI Dong

(Department of Endocrinology and Metabolism, the Second People's Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To compare the clinical efficacy of polyethylene glycol loxenatide combined with metformin and multiple oral hypoglycemic agents or oral hypoglycemic agents combined with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 124 patients with type 2 diabetes mellitus were randomly divided into experimental group ( $n = 62$ ), in which patients received 0.2 mg polyethylene glycol loxenatide and metformin, and control group ( $n = 62$ ), in which patients received multiple oral hypoglycemic agents or oral hypoglycemic agents combined with insulin. The index of blood glucose, body mass index (BMI), waist circumference, the lever of blood lipid and adverse reactions were followed up at the beginning of enrollment and 4, 12, 36 weeks after treatment. **Results:** The 2 h postprandial plasma glucose (2 h PPG), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) decreased significantly in experimental group compared with the control at 4 weeks after treatment ( $P < 0.05$ ). The glycated hemoglobin (HbA1C), fasting plasma glucose (FPG), 2 h PPG, BMI, waist circumference, TG, total cholesterol (TC) and LDL-C in experimental group were lower than those in the control group at 12 weeks and 36 weeks after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Polyethylene glycol loxenatide combined with metformin can safely and effectively reduce blood glucose, weight and improve blood lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Polyethylene glycol losenapeptide; Metformin; Clinical efficacy

2019年国际糖尿病联盟公布目前中国糖尿病患者约1.164亿, 是全世界糖尿病患者最多的国家<sup>[1]</sup>, 其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占95%以上<sup>[2]</sup>。肥胖和超重人群的糖尿病患病率显著增加, 体质量指数(body mass index, BMI)  $< 25 \text{ kg/m}^2$ 、 $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 、 $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  人群的糖尿病患病率分别为7.8%、15.4%、21.2%<sup>[2]</sup>。目前, 糖尿病患者血糖达标率仍

较低, 部分降糖药物存在体重增加、低血糖等副作用, 会促进代谢综合征的进展进而导致心血管疾病风险增加<sup>[3]</sup>。胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)通过促进胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素发挥降糖作用, 且这种降糖作用具有血糖依赖性, 使低血糖风险减小, 同时还具有减缓胃排空、降低体重、降低心血管及肾脏的负担等优势<sup>[4-7]</sup>。聚乙二醇洛塞那肽(PEX-

168)是江苏豪森药业股份有限公司自主研发的原创药物,是在一种隶属于GLP-1RA的艾塞那肽的化学结构上进行氨基酸改造并经聚乙二醇化修饰而成<sup>[8]</sup>。经修饰后的PEX-168在体内与GLP-1RA有相似的降糖疗效及降糖机制,并且降解减慢,作用时间及给药间隔均延长,给药次数减少,患者依从性增加<sup>[9]</sup>。本研究拟观察连续注射PEX-168联合二甲双胍治疗36周的疗效和安全性,为临床注射该药提供更多的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2018年6月至2019年3月于成都市第二人民医院门诊及住院的2型糖尿病患者124例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)符合2017年版《中国2型糖尿病防治指南》糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>;(3)入组前降糖方案为:口服多种降糖药(两种及以上)或口服药联合胰岛素,治疗方案持续3个月以上;(4)入组时 $6.5\% \leq$ 糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c) $\leq 8.0\%$ ;(5) $19 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 35 \text{ kg/m}^2$ ;(6)自愿参加本研究。排除标准:(1)1型及其他特殊类型糖尿病;(2)孕妇或哺乳期妇女;(3)合并有严重心脑血管疾病;(4)肝肾功异常,谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) $\geq 2$ 倍正常上限、肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\leq 30 \text{ mL/min}$ ;(5)甲状腺髓样癌,甲状腺髓样癌家族史,多发性内分泌肿瘤综合征2型;(6)急性胰腺炎及病史者。经知情同意后,研究对象自愿参与研究,并签署知情同意书,研究过程中可随时退出。退出标准:(1)出于安全性考虑,研究者认为患者不宜继续参加研究,如患者怀孕、发生严重不良事件、血糖控制不良等;(2)患者主动要求退出;(3)患者违背试验方案(包括依从性差);(4)失访者。

### 1.2 研究方法

研究分组:入组患者通过随机数字表法随机分为实验组和对照组,每组各62例。研究药物:PEX-168(0.2 mg/支),孚来美江苏豪生药业集团有限公司。干预方法:(1)实验组:若原方案中有二甲双胍,保留二甲双胍,停用其他降糖药物,加用0.2 mg PEX-168,每周1次,腹部皮下注射;(2)对照组:继续原有方案。随访周期:入组时,干预后4周、12周、36周。

### 1.3 评价指标

(1)人口学资料:入组时登记患者年龄(岁)、性别、糖尿病病程(年),详细降糖治疗方案,每次随访测量身高、体重、腰围,计算BMI。(2)疗效指标:每次随访检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2小时血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2 h PPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C);分别于入组时、干预后12周、干预后36周检测HbA1C。(3)安全性及耐受性指标:每次随访检测肝肾功能[ALT、AST、肌酐(creatinine, Cr)、eGFR],记录用药过程中患者的胃肠道反应、过敏情况、低血糖情况。胃肠道反应包括:恶心、呕吐、腹泻、纳差、胃部不适/胃胀、腹部不适/腹胀、呃逆等,出现上述症状中1种及以上,即记录为存在胃肠道反应。低血糖诊断标准<sup>[2]</sup>:血糖水平 $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$ 。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,符合正态分布的数据,组间比较使用 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用 $\chi^2$ 检验或Fisher's精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

实验组完成随访56例,其中2例失访,2例因血糖控制欠佳退出,2例因无法耐受胃肠道反应退出;对照组完成随访58例,4例均为失访。

### 2.1 基线资料比较

实验组和对照组在年龄、性别构成比、糖尿病病程、血糖、BMI、腰围、血脂、肝功、肾功及降糖药种类、二甲双胍用量、胰岛素用量上比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组治疗前后疗效指标比较

(1)治疗4周后:实验组的2 h PPG、TG、LDL-C较基线明显降低( $P < 0.05$ ),实验组的2 h PPG、TG、TC、LDL-C低于对照组( $P < 0.05$ )。实验组的FPG、BMI、腰围、TC、HDL-C较基线无明显变化( $P > 0.05$ ),实验组的FPG、BMI、腰围、HDL-C与对照组无统计学差异( $P > 0.05$ )。对照组各项指标较基线均无明显变化( $P > 0.05$ )。(2)治疗12周后:实验组的HbA1C、FPG、2 h PPG、BMI、腰围、TG、TC、LDL-C较基线明显降低( $P < 0.05$ ),实验组的HbA1C、

FPG、2 h PPG、BMI、腰围、TG、TC、LDL-C 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。实验组的 HDL-C 较基线无变化 ( $P > 0.05$ )。实验组的 HDL-C 与对照组无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。对照组各项指标较基线均无明显变化 ( $P > 0.05$ )。(3) 治疗 36 周后: 实验组的 HbA1C、FPG、2 h PPG、BMI、腰围、TG、TC、LDL-C 较基线下降 ( $P < 0.05$ ), 实验组的 HbA1C、FPG、2 h PPG、BMI、腰围、TG、TC、LDL-C 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。实验组的 HDL-C 较基线无变化 ( $P > 0.05$ )。实验组的 HDL-C 与对照组无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。对照组各项指标较基线均无明显变化 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组治疗前后安全性指标及耐受性比较

实验组与对照组治疗前与治疗后肝肾功能未见明显改变 ( $P > 0.05$ )。实验组最常见的不良反应为胃肠道反应 (15 例), 其中 2 例不能耐受退出研究, 其余患者未经特殊处理, 症状随用药时间延长自行改善。实验组 2 例发生轻微局部皮肤过敏, 随治疗时间延长, 自行缓解。实验组未出现低血糖。对照组出现低血糖的患者, 降糖方案均为口服药联合胰岛素。见表 3。

表 1 两组基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

基线资料	实验组 ( $n=56$ )	对照组 ( $n=58$ )	P 值
年龄 (岁)	53.8 ± 8.5	54.1 ± 7.9	0.513
性别 (男)	31 (55.4)	34 (58.6)	0.732
糖尿病病程 (年)	10.3 ± 6.1	11.1 ± 6.4	0.322
HbA1C (%)	7.41 ± 0.53	7.38 ± 0.61	0.718
FPG (mmol/L)	7.45 ± 1.81	7.52 ± 1.73	0.265
2 h PPG (mmol/L)	11.22 ± 2.23	10.85 ± 1.95	0.194
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 2.5	25.9 ± 2.7	0.351
腰围 (cm)	94.2 ± 5.6	93.9 ± 6.2	0.419
TG (mmol/L)	2.05 ± 1.11	1.99 ± 1.29	0.617
TC (mmol/L)	4.22 ± 0.91	4.28 ± 1.12	0.578
LDL-C (mmol/L)	2.91 ± 0.63	3.01 ± 0.59	0.141
HDL-C (mmol/L)	1.11 ± 0.35	1.09 ± 0.28	0.814
ALT (IU/L)	32.5 ± 6.3	33.1 ± 5.2	0.574
AST (IU/L)	20.1 ± 2.5	21.3 ± 2.3	0.492
Cr (umol/L)	55.4 ± 8.2	58.3 ± 7.9	0.211
eGFR (mL/min)	69.2 ± 9.2	65.6 ± 10.1	0.124
降糖药			
种类	3 (2~6)	3 (2~6)	0.471
二甲双胍 (g)	1.35 ± 0.54	1.24 ± 0.67	0.341
胰岛素剂量 (U)	21.2 ± 5.4	19.8 ± 6.9	0.249

注: HbA1C: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖; 2 h PPG: 餐后 2 h 血糖; BMI: 体重指数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; Cr: 肌酐; eGFR: 估算肾小球滤过率。

表 2 两组治疗前后疗效指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HbA1C (%)	FPG (mmol/L)	2hPPG (mmol/L)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	腰围 (cm)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
实验组									
基线	7.41 ± 0.53	7.45 ± 1.81	11.22 ± 2.23	26.3 ± 2.5	94.2 ± 5.6	2.05 ± 1.11	4.22 ± 0.91	2.91 ± 0.63	1.11 ± 0.35
4 周	-	7.11 ± 1.76	9.15 ± 2.31 <sup>*#</sup>	25.8 ± 1.9	93.4 ± 4.8	1.61 ± 0.68 <sup>*#</sup>	3.82 ± 0.85 <sup>#</sup>	2.43 ± 0.57 <sup>*#</sup>	1.13 ± 0.42
12 周	6.82 ± 0.26 <sup>*#</sup>	6.75 ± 1.31 <sup>*#</sup>	8.54 ± 1.97 <sup>*#</sup>	23.5 ± 2.1 <sup>*#</sup>	89.7 ± 4.1 <sup>*#</sup>	1.46 ± 0.72 <sup>*#</sup>	3.31 ± 0.63 <sup>*#</sup>	2.11 ± 0.54 <sup>*#</sup>	1.09 ± 0.38
36 周	6.79 ± 0.35 <sup>*#</sup>	6.80 ± 1.44 <sup>*#</sup>	8.51 ± 1.71 <sup>*#</sup>	23.9 ± 1.7 <sup>*#</sup>	90.1 ± 3.8 <sup>*#</sup>	1.51 ± 0.57 <sup>*#</sup>	3.33 ± 0.59 <sup>*#</sup>	2.14 ± 0.59 <sup>*#</sup>	1.12 ± 0.39
对照组									
基线	7.38 ± 0.61	7.52 ± 1.73	10.85 ± 1.95	25.9 ± 2.7	93.9 ± 6.2	1.99 ± 1.29	4.28 ± 1.12	3.01 ± 0.59	1.09 ± 0.28
4 周	-	7.45 ± 1.92	11.01 ± 1.74	25.1 ± 3.4	92.5 ± 7.1	2.04 ± 1.17	4.41 ± 1.07	3.13 ± 0.51	1.03 ± 0.31
12 周	7.39 ± 0.47	7.55 ± 1.69	10.64 ± 2.01	25.5 ± 3.2	93.1 ± 6.9	1.94 ± 1.24	4.33 ± 1.04	3.11 ± 0.61	1.05 ± 0.29
36 周	7.31 ± 0.67	7.41 ± 1.97	10.94 ± 1.86	25.7 ± 2.9	92.8 ± 6.5	1.97 ± 1.31	4.24 ± 1.21	3.04 ± 0.64	1.11 ± 0.24

\*  $P < 0.05$ , 与基线比较; #  $P < 0.05$ , 与同随访时间段的对照组比较。

表 3 两组治疗前后安全性指标及耐受性比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Cr (umol/L)	eGFR (mL/min)	胃肠道反应	过敏	低血糖
实验组							
基线	32.5 ± 6.3	20.1 ± 2.5	55.4 ± 8.2	69.2 ± 9.2			
4 周	31.1 ± 5.7	21.4 ± 2.8	53.7 ± 6.7	72.8 ± 8.9	15 (26.8)	2 (3.6)	0 (0)
12 周	32.8 ± 6.5	20.7 ± 2.4	56.9 ± 7.9	67.5 ± 9.8	4 (7.1)	0 (0)	0 (0)
36 周	31.8 ± 5.4	20.4 ± 2.3	54.7 ± 7.5	71.3 ± 9.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
对照组							
基线	33.1 ± 5.2	21.3 ± 2.3	58.3 ± 7.9	65.6 ± 10.1			
4 周	32.4 ± 4.7	20.5 ± 2.8	55.4 ± 9.1	69.4 ± 7.8	0 (0)	0 (0)	2 (3.4)
12 周	33.7 ± 4.1	21.8 ± 3.1	57.1 ± 8.5	67.9 ± 8.7	0 (0)	0 (0)	4 (6.8)
36 周	31.5 ± 5.1	20.9 ± 2.7	56.4 ± 7.6	68.9 ± 9.0	0 (0)	0 (0)	2 (3.4)

## 3 讨论

人体进餐后回肠和结肠的 L 细胞会分泌一种肠促胰素胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-

1, GLP-1), 可促进胰岛素分泌, 而 T2DM 患者 GLP-1 分泌明显受损<sup>[10]</sup>。GLP-1RA 的氨基酸序列与内源性 GLP-1 相似, 但降解更慢, 作用时间延长, 可有效控制血糖水平<sup>[11]</sup>。同时既往研究<sup>[12-13]</sup>已证实,

GLP-1RA 可通过增加葡萄糖依赖性胰岛素分泌,减少胰高血糖素分泌、肝糖原输出和食物吸收,减重后改善胰岛素敏感性等多方面降糖。本研究发现,PEX-168 联合二甲双胍与多种口服药或联合胰岛素的降糖方案相比,治疗4周后,2 h PPG 实验组较对照组明显下降,治疗12周及36周后,HbA1C、FFG 及2 h PPG 较对照组均明显下降,且无低血糖发生,提示0.2 mg 每周1次的PEX-168 联合二甲双胍能安全有效降糖,且方案更简单,患者依从性更好,与既往研究结果一致<sup>[14-15]</sup>。

GLP-1RA 作用于下丘脑摄食中枢及胃肠道迷走神经,可抑制食欲、减缓胃排空,从而减轻体重<sup>[16-17]</sup>。本研究发现 PEX-168 联合二甲双胍治疗12周及36周后,患者BMI及腰围较基线及对照组明显下降,提示PEX-168 可改善肥胖,尤其是腹型肥胖。一项随机双盲试验<sup>[14]</sup>发现0.2 mg PEX-168 联合二甲双胍治疗12周后可分别降低糖尿病患者的TG和LDL-C 0.77 mmol/L和0.51 mmol/L。本研究发现,PEX-168 联合二甲双胍治疗4周后TG和LDL-C 较基线明显下降,治疗12周及36周后TG、TC和LDL-C 较基线及对照组均明显下降,提示PEX-168 联合二甲双胍可有效地改善T2DM患者的血脂谱。PEX-168 减轻体重、改善血脂异常,能在降糖获益以外,有效地改善T2DM的代谢综合征,从而降低T2DM心脑血管事件的风险。

用药早期最常见的不良反应为胃肠道反应,随着用药时间的延长,胃肠道反应逐渐减轻,并且胃肠道不良反应呈明显剂量依赖性<sup>[14,18]</sup>,但本研究为单剂量用药,未观察不同剂量的副反应情况。GLP-1RA 降糖作用具有血糖依赖性,单用几乎不会出现低血糖反应,与磺脲类药物联用,低血糖发生率为0%~14.5%<sup>[19]</sup>。本研究中,PEX-168 与二甲双胍联合降糖,无低血糖发生。但既往报道<sup>[20]</sup>指出GLP-1RA 会出现注射部位反应,常见于阿必鲁肽和艾塞那肽缓释剂。本研究发现注射PEX-168 后,2例病人出现注射部位过敏,但随治疗时间延长,自行缓解。整体而言,注射PEX-168 的安全性及耐受性较良好。

综上,对于降糖方案复杂且存在代谢综合征的T2DM患者,PEX-168 联合二甲双胍可安全且有效地控制血糖,同时可减轻体重、改善血脂谱,且PEX-168 仅需每周皮下注射一次,患者依从性较好。

#### 参考文献

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.  
[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年

版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.  
[3] 中华医学会内分泌学分会. 中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(11): 662-666.  
[4] Piro S, Mascali LG, Urbano F, et al. Chronic exposure to GLP-1 increases GLP-1 synthesis and release in a pancreatic alpha cell line (alpha-TC1): evidence of a direct effect of GLP-1 on pancreatic alpha cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90093.  
[5] Klinger S, Poussin C, Debril MB, et al. Increasing GLP-1-induced beta-cell proliferation by silencing the negative regulators of signaling cAMP response element modulator-alpha and DUSP14 [J]. *Diabetes*, 2008, 57(3): 584-593.  
[6] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes [J]. *The Lancet*, 2006, 368(9548): 1696-1705.  
[7] Rodbard HW. The Clinical Impact of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Focus on the Long-Acting Analogs [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(S2): S233-S241.  
[8] Chen X, Lv X, Yang G, et al. Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(2): 158-167.  
[9] 张晓芳, 余佳红, 张晓冬, 等. GLP-1 类似物聚乙二醇洛塞那肽对猕猴的重复给药毒性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(9): 1072-1077.  
[10] Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 27-41.  
[11] 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂类药物的临床应用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(10): 942-946.  
[12] Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nature reviews. Endocrinology*, 2012, 8(12): 728-742.  
[13] Yang GR, Zhao XL, Jin F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a polyethylene glycol (PEG)-conjugated GLP-receptor agonist once weekly in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(2): 152-158.  
[14] Chen X, Lv X, Yang G, et al. Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(2): 158-167.  
[15] 姚璐, 武云涛, 田国祥, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对2型糖尿病患者的疗效 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(5): 577-579.  
[16] Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(5): R1541-R1544.  
[17] Andersen A, Christensen AS, Knop FK, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of Type 2 diabetes [J]. *Ugeskr Laeger*, 2019, 181(12): V10180725.  
[18] 李楠, 雍小兰, 王蓝天, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液对2型糖尿病患者安全性和耐受性评价 [J]. *解放军药学报*, 2016, 32(5): 440-443.  
[19] Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 2): S279-S284.  
[20] Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1301-1310.

(收稿日期: 2020-04-14

修回日期: 2020-06-16)